

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-084066

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

---

(51)Int.Cl. A61M 1/02

A61K 35/14

B04B 11/04

---

(21)Application number : 10-258631

(22)Date of filing : 11.09.1998

(71)Applicant : HAEMONETICS CORP

(72)Inventor : SAKOTA KOICHIRO  
KAWAMURA MASAHIRO

---

(54) APHERESIS DEVICE AND MANUFACTURE OF BLOOD PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To effectively manufacture an inspissated platelet preparation without excessive extraction of platelets by increasing/decreasing the treated quantity of total blood to perform customizing on individual apheresis, and making the number of actually isolated medium density blood components, particularly platelets, equal to the requested unit number.

SOLUTION: This apheresis device 10 has a standard Latham type centrifugal separation bowl 11 for separating total blood subjected to anticoagulant treatment, into its components. In the case of a valve V1 being open, blood is led into an inlet port PT1 of the bowl 11 from a vein needle 24 through a blood filter F1, a tube 28 and a T-type connector 30. Blood plasma, platelets, and the like which are centrifugally separated components, are respectively recovered in corresponding bags 18, 20 via a tube 36, a valve V2, and the like. In this case, a pump P2 connected to the centrifugal separator 11 and/or the bag 18 is controlled to increase/decrease the treated quantity of total blood by the centrifugal separator 11 according to a feature on total blood.

---

LEGAL STATUS [Date of request for examination] 25.06.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 20.06.2000

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3196838

[Date of registration] 08.06.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]



**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 入口ポート及び出口ポートを有し、全血を低密度成分、中間密度成分、及び高密度成分に分離するための遠心分離器と、

前記入口ポート及び出口ポートと選択的に連通され、前記出口ポートから低密度成分を収集し、低密度成分を前記入口ポートから前記遠心分離器へと戻すよう接続された第 1 の容器と、

全血を前記入口ポートから前記遠心分離器へと収集するよう作動される第 1 のポンプと、

前記第 1 のポンプにより前記遠心分離器へと収集される前記全血に対し、前記第 1 の容器から低密度成分を供給するよう作動される第 2 のポンプと、及び前記全血に関する少なくとも 1 つの特徴に応じて前記遠心分離器による前記全血の処理量を増大又は減少させるべく、前記遠心分離器及び／又は前記第 2 のポンプを可変に制御する手段からなるアフエーシス装置。

【請求項 2】 前記少なくとも 1 つの特徴が前記全血の血小板数、ヘマトクリット値及び総血液量から選ばれる、請求項 1 の装置。

【請求項 3】 前記制御手段が前記遠心分離器内における前記高密度成分の充填密度を増大又は減少させるべく、前記遠心分離器及び／又は前記第 2 のポンプを可変に制御する、請求項 1 又は 2 の装置。

【請求項 4】 前記制御手段が前記遠心分離器による前記全血の処理量を減少させるべく、前記遠心分離器及び／又は前記第 2 のポンプを可変に制御する、請求項 1 から 3 の何れか 1 の装置。

【請求項 5】 前記制御手段が前記遠心分離器の回転速度を増大又は減少させる、請求項 4 の装置。

【請求項 6】 前記制御手段が前記第 2 のポンプによる低密度成分の供給量を増大させる、請求項 4 の装置。

【請求項 7】 前記制御手段が前記遠心分離器を通る低密度成分の、一定量に維持される総流量を増大させるべく、前記第 2 のポンプによる低密度成分の供給量を増大させる、請求項 6 の装置。

【請求項 8】 全血を第 1 のポンプにより収集し、収集した全血を遠心分離器により高密度成分、中間密度成分、及び低密度成分に分離し、少なくとも前記中間密度成分を分取し、及び少なくとも前記高密度成分を戻すことを含むサイクルを少なくとも 1 サイクル実行するためのアフエーシス装置であって、前記第 1 のポンプによる全血の収集に際して第 2 のポンプにより供給される低密度成分による希釈を行うよう動作可能なものにおいて、前記全血に関する少なくとも 1 つの特徴に応じて 1 サイクル当たりの全血処理量を可変に制御する手段を有することからなる装置。

【請求項 9】 前記少なくとも 1 つの特徴が前記全血の血小板数、ヘマトクリット値及び総血液量から選ばれる、請求項 8 の装置。

【請求項 10】 前記制御手段が、分取される前記中間密度成分を所要量とすべく、1 サイクル当たりの全血処理量を可変に制御する、請求項 8 又は 9 の装置。

【請求項 11】 前記制御手段が、前記全血に関する少なくとも 1 つの特徴に応じて 1 サイクル当たりに分取される前記中間密度成分の単位数を判定し、合計サイクル数を決定し、前記合計サイクル数により分取される前記中間密度成分の総単位数を所定単位とすべく 1 サイクル当たりの全血処理量を可変に制御する、請求項 10 の装置。

【請求項 12】 前記全血処理量が段階的に制御されて前記総単位数が段階的に変化され、前記所定単位が前記中間密度成分の目標単位を越える最も近接する値となるように選ばれる、請求項 11 の装置。

【請求項 13】 前記制御手段が、前記遠心分離器及び／又は前記第 2 のポンプを可変に制御することにより 1 サイクル当たりの全血処理量を可変に制御する、請求項 8 から 12 の何れか 1 の装置。

【請求項 14】 前記制御手段が、前記遠心分離器の回転速度を増大又は減少させて前記遠心分離器内で前記高密度成分の充填密度を増大又は減少させることにより 1 サイクル当たりの全血処理量を増大又は減少させる、請求項 13 の装置。

【請求項 15】 前記制御手段が、前記第 2 のポンプによる低密度成分の供給量を増大させて前記遠心分離器内で前記高密度成分の充填密度を減少させることにより 1 サイクル当たりの全血処理量を減少させる、請求項 13 の装置。

【請求項 16】 前記制御手段が前記第 2 のポンプにより供給される低密度成分により希釈された全血において、一定量に維持される低密度成分の総流量を増大させるべく、前記第 2 のポンプによる低密度成分の供給量を増大させる、請求項 15 の装置。

【請求項 17】 前記遠心分離器が入口ポート及び出口ポートを有し、前記入口ポート及び出口ポートと選択的に連通され、前記出口ポートから低密度成分を収集し、低密度成分を前記入口ポートから前記遠心分離器へと戻すよう接続された第 1 の容器をさらに含む、請求項 8 から 16 の何れか 1 の装置。

【請求項 18】 前記出口ポートと選択的に流体的に連通され、前記遠心分離器から流出された前記中間密度成分を収集するための第 2 の容器をさらに含む、請求項 1 から 17 の何れか 1 の装置。

【請求項 19】 前記出口ポートと選択的に流体的に連通され、前記遠心分離器から流出された前記中間密度成分とは別の中間密度成分を収集するための第 3 の容器をさらに含む、請求項 18 の装置。

【請求項 20】 前記低密度成分が血漿であり、前記中間密度成分が血小板であり、及び前記別の中間密度成分が白血球である、請求項 19 の装置。

【請求項 21】 前記第 2 のポンプが、前記全血の収集後

に、(a) 前記遠心分離器内において前記中間密度成分を希釈し、前記中間密度成分が前記遠心分離器内で占有する領域を広げてその分離を改善すべく、低密度成分を前記遠心分離器へと実質的に一定の流量で循環させ、

(b) 前記中間密度成分を前記遠心分離器から流出すべく低密度成分を前記遠心分離器へとサージ流量で供給させるよう作動可能である、請求項 1 から 20 の何れか 1 の装置。

【請求項 22】前記遠心分離器内で前記中間密度成分により占有される領域の半径を監視し、前記半径が特定の値となったことを検出するセンサーを含み、前記第 2 のポンプが前記センサーの検出に応じて前記実質的に一定の流量での循環を開始する、請求項 21 の装置。

【請求項 23】前記実質的に一定の流量が前記全血の収集流量よりも大きい、請求項 21 又 22 の装置。

【請求項 24】前記サージ流量が実質的に前記実質的に一定の流量よりも大きい、請求項 21 から 23 の何れか 1 の装置。

【請求項 25】抗凝固剤のための容器と、全血が前記遠心分離器に入る前に全血と抗凝固剤を組み合わせる手段をさらに含む、請求項 1 から 24 の何れか 1 の装置。

【請求項 26】前記サージ流量での供給の後、前記第 2 のポンプが前記サージ流量よりも大きい流量で前記低密度成分を前記遠心分離器へとさらに供給させるよう作動される、請求項 21 から 25 の何れか 1 の装置。

【請求項 27】収集した全血から血液製剤を製造するための方法であって、  
全血を遠心分離器に供給するステップと、  
前記遠心分離器において全血を高密度成分、中間密度成分、及び低密度成分に分離するステップと、  
前記遠心分離器に供給される全血を希釈すべく前記低密度成分を供給するステップと、  
少なくとも前記中間密度成分を分取するステップを含む少なくとも 1 つのサイクルを有するものにおいて、さらに前記全血に関する少なくとも 1 つの特徴に応じて 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップを有する方法。

【請求項 28】前記少なくとも 1 つの特徴が前記全血の血小板数、ヘマトクリット値及び総血液量から選ばれる、請求項 27 の方法。

【請求項 29】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、分取される前記中間密度成分を所要量とすべく実行される、請求項 27 又は 28 の方法。

【請求項 30】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、前記遠心分離器の回転速度を増大又は減少し及び／又は前記低密度成分の供給量を増大又は減少することにより実行される、請求項 27 から 29 の何れか 1 の方法。

【請求項 31】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、前記遠心分離器の回転速度を減少さ

せて前記遠心分離器内で前記高密度成分の充填密度を減少させて前記 1 サイクル当たりの全血処理量を減少させることにより実行される、請求項 30 の方法。

【請求項 32】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、前記低密度成分の供給量を増大させて前記 1 サイクル当たりの全血処理量を減少させることにより実行される、請求項 30 の方法。

【請求項 33】前記低密度成分が血漿であり、前記中間密度成分が血小板であり、前記高密度成分が赤血球である、請求項 27 から 32 の何れか 1 の方法。

【請求項 34】収集した全血から所定単位の間密度成分血液製剤を製造するための方法であって、(a) 全血を遠心分離器に供給するステップと、(b) 前記遠心分離器を所定速度で回転させて全血を高密度成分、中間密度成分、及び低密度成分に分離するステップと、(c) 前記遠心分離器に供給される全血を希釈すべく前記低密度成分を所定流量で供給するステップと、及び (d) 少なくとも前記中間密度成分を分取するステップを含む少なくとも 1 つのサイクルを有し、全血に関する少なくとも 1 つの特徴に応じて 1 サイクル当たりに分取される前記中間密度成分の単位数を判定するステップと、前記所定単位を越えるよう合計サイクルを決定するステップと、前記合計サイクルにより分取される前記中間密度成分の総単位数を前記所定単位と近接させるべく 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップを有する方法。

【請求項 35】前記全血処理量が段階的に決定されて前記総単位数が段階的に変化され、前記所定単位との近接が前記所定単位を越える最も近い値となるように行われる、請求項 33 の方法。

【請求項 36】前記少なくとも 1 つの特徴が前記全血の血小板数、ヘマトクリット値及び総血液量から選ばれる、請求項 34 又は 35 の方法。

【請求項 37】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、前記遠心分離器の前記所定回転速度を増大又は減少し及び／又は前記低密度成分の前記所定供給流量を増大又は減少することにより実行される、請求項 34 から 36 の何れか 1 の方法。

【請求項 38】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、前記遠心分離器の前記所定回転速度を低減させて前記遠心分離器内で前記高密度成分の充填密度を減少させて前記 1 サイクル当たりの全血処理量を減少させることにより実行される、請求項 37 の方法。

【請求項 39】前記 1 サイクル当たりの全血処理量を決定するステップが、前記低密度成分の前記所定供給流量を増大させて前記 1 サイクル当たりの全血処理量を減少させることにより実行される、請求項 37 の方法。

【請求項 40】前記低密度成分が血漿であり、前記中間密度成分が血小板であり、前記高密度成分が赤血球である、請求項 34 から 39 の何れか 1 の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアフエーシス装置及びこれを用いた血液製剤の製造方法に関する。より詳しくは本発明は、サイクル中における全血の収集処理をカスタマイズすることにより、アフエーシス装置におけるサイクル効率及び血液製剤の製造効率を高め、さらには白血球による汚染の度合いを改善することに関する。

## 【0002】

【従来の技術】アフエーシスは、全血をその種々の血液成分、即ち赤血球のような高密度成分、リンパ球や顆粒球の如き白血球や血小板のような少なくとも1つの中間密度成分、及び血漿のような低密度成分に分離し、所望とする血液成分を採取するための方法である。アフエーシスを行う方式には種々のものがあるが、そのうちの有力なものに、遠心分離を用い、全血を断続的に処理する間歇血流方式がある。

【0003】アフエーシスにより得られる種々の血液成分製剤の中でも、濃厚血小板製剤に対する需要は急速に高まっている。これは特に、ガンの治療法の向上に伴って、造血作用の低下した患者に対してより多量の血小板を投与する必要があることによる。血小板は、骨髓中に位置する巨核球と呼ばれる大きな細胞の断片であり、凝集作用を営むことによって、主として止血に資するものであるが、組織の治癒についても役割を有している。通常の成人では、血小板数は $150,000 \sim 400,000/\text{mm}^3$ である。血小板数が $20,000/\text{mm}^3$ 以下であると、自発的出血をきたし得るなど種々の不具合を生ずる。

【0004】血小板の半減期が4～6日と短く、しかも供血者の数が限られていることから見て、濃厚血小板製剤を得るに際して、供血者から提供される全血から血小板を最大の収量で、しかも必要とする量でもって分取することは重要である。また、白血球による濃厚血小板製剤の汚染はGVH反応のような重篤な合併症を引き起こしうることが知られており、従って血小板を効率的に採取にしながら白血球汚染度を低く保つことが、やはり極めて重要である。こうした方向に向けて種々の優れた技術が開発されてきている。例えば本出願人の開発にかかわるいわゆる「サージ」技術では、全血を採取して遠心分離器内において高密度、中間密度及び低密度の各成分に同心円状に分離（いわゆる「ドロー」ステップ）し血漿を分取した後に、遠心分離器を介して血漿をサージ流量、即ち時間と共に増大する流量で供給する。サージを行うことにより、主として血小板と白血球の混合物からなるバフィコートとして存在する中間密度成分から、血小板を優先的に追い出すことが可能になり、濃厚血小板製剤を増大した収量で得られるようになる。またやはり本出願人が所有する日本特許第2776988号（PCT/US94/01107）では、血小板をサージ技術を用いて遠心分離器か

ら追い出す前に、遠心分離器を介して血漿を短時間一定速度で循環させる（いわゆる「ドウェル」ステップ）ことにより、比重が近接している血小板と白血球をバフィコート内で整列させ、両者の分離を改善することに成功している。通常の間歇血流方式では、所要成分を分取した後、主として赤血球からなる残余の血液成分は供血者に戻される（いわゆる「リターン」ステップ）。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記のような一連のステップによって構成される1サイクルにより、通常は50ml内外の全血が処理される。これは人間の全血液量の15%以下を基準とするものであり、これ以上を一度に体外に取り出すと、供血者の血圧低下やめまいを生じうる。しかしこのことはまた、1サイクルにより分取しうる濃厚血小板製剤の量には限りがあることを意味しており、通常のアフエーシスでは1つが15分程度の時間を要するサイクルが3～5回にわたって実行される。このサイクル数は、予め供血者及びその全血について事前に得られた情報、例えば供血者の性別、身長、体重、全血の血球数、ヘマトクリット値等に基づいて決定される。典型的には、これらの情報に基づいて1サイクル当たりに分取可能な濃厚血小板製剤の量が判定され、目標とする血小板数を満たすようにサイクル数が選定される。

【0006】周知のように、濃厚血小板製剤は、それが含有する血小板の数、即ち単位数をもって投与され、また取り引きされている。例えば日本の薬事法によれば、バッグ内に $1 \times 10^{11}$ 個の血小板が存在することをもって5単位と定められており、製剤は5、10、15、20という離散的な単位数で用いられている。従って例えば11単位や14単位は何れも10単位としてしか扱われないが、実際のアフエーシスでは10単位の濃厚血小板製剤を製造しようとしても、常にそのようにできるとは限らない。即ち例えば1サイクルで4単位の濃厚血小板製剤を製造可能であることが、事前に得られた情報から判明したとする。この場合に10単位の濃厚血小板製剤を製造するには2.5サイクルで良い訳であるが、サイクル数は整数値しか取れないため、実際には3サイクルを実行しなければならず、バッグ内には12単位の血小板が含有されることになる。このことは、濃厚血小板製剤の効率的な製造という観点から問題がある。また仮に1サイクルで3.5単位を製造可能であるとした場合でも、理論的には3サイクルで10.5単位の、従って10単位の濃厚血小板製剤が得られる筈であるが、実際に分取される血小板数にはバラツキがあるため、オペレータは安全のために4サイクルを選択してしまいがちである。このことはバッグ内に実際に存在する血小板数が、表示された単位数よりも過剰になりがちであるという問題を生ずる。こうした場合、供血者からは血小板が過剰に採取されてしまうことになると共に、採血に要する時間が不当に長くなる。これは供血者の安全確保の面からも問題である。本発明が指向

するのは、これらの問題点を解決することである。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、「ドロー」ステップにおいて遠心分離器により処理される全血の量は、供血者から収集される全血又は収集された全血に関する少なくとも1つの特徴に応じ、可変的に制御される。即ち本発明によれば、全血処理量は増大又は減少されて個別のアフェレーシスについてカスタマイズされ、かくして実際に分取される中間密度血液成分、特に血小板の数が、所望とされる単位数と実質的に等しくされる。全血の特徴は主として血小板数やヘマトクリット値であるが、他に供血者の性別、身長、体重等に基づいて算出可能な全血の総量等も特徴に含まれる。なお、白血球を所望数分取しようとするような場合にも、本発明は同様に適用可能なものである。

【0008】ドローステップにおいて、全血は供血者（ドナー）から直接に、或いはバッグの如き容器に一旦ブールされた後に、蠕動ポンプの如き第1のポンプを用いて遠心分離器に収集される。遠心分離器は例えば米国特許第3,145,713号（ここでの参照によって内容を本明細書中に取り入れる）に記載された、標準的なレーサム（Latham）ボウルの如きものであり、入口ポートと出口ポートを有し、収集された全血を各成分に分離する。ドローステップにおいては従来から、全血の収集を容易にするために、一旦分離された血漿を遠心分離器内へと例えば20~30ml/分程度の一定流量で、やはり蠕動ポンプの如き第2のポンプを用いて再度循環させ、全血を希釈することが行われている。血漿は例えば、遠心分離器の出口ポートから血漿を受け取り、入口ポートに戻すことが可能なように接続された第1の容器又はバッグに収集されるが、2サイクル目以降は以前のサイクルで収集された血漿を用いることができる。

【0009】本発明の1つの側面によれば、上記第2のポンプを可変的に制御してそれによる血漿流量、即ち循環流量を増大又は減少させることにより、全血の処理量が減少又は増大される。ドローステップでの全血の収集は、遠心分離器内で分離された血液成分の体積、典型的には遠心分離器内の赤血球層の体積が所定量に達したことが検出されるまで行われ、従来は上述したように、1サイクル中でこの検出までに収集される全血の量は、例えば500ml内外である。なお検出は例えば、遠心分離器内で分離された血液成分により占有される領域の半径を監視し、この半径が特定の値となったことを検出する光センサを用いて行うことができる。

【0010】ここで例えば循環流量を増大させると、半径が特定の値となった時点、即ち同じ体積を占めた時点において、赤血球層内の赤血球の充填密度はより疎であり、1サイクルでの全血処理量は減少することになる。このことは、1サイクルから分取可能な血小板数が減少することを意味している。従って例えば通常の1サイク

ルで分取可能な血小板が3単位であることが事前に供血者の全血のヘマトクリット値や血小板数などから判明した場合、循環流量を増大させて遠心分離器による全血の処理量、従って分取可能な血小板数を2.7程度に減少させることができる。何れの場合でも、10単位の濃厚血小板製剤を製造するためには合計で同じ4サイクルが必要となるが、循環流量を増大させた場合には、過剰に分取される血小板の量をより小さくし、かくして濃厚血小板製剤をより効率的に製造することが可能になる。また上記の例では逆に、赤血球層内で赤血球がより密に充填され、例えば1サイクルから分取可能な血小板が3.5となるように、循環流量を減少させることも可能である。これによれば、所要の10単位の濃厚血小板製剤を3サイクルで製造することができるようになり、製造の効率及び供血者を不当に長く拘束しないと言った面で好ましい。

【0011】本発明によれば、循環流量を増大させて1サイクル当たりの全血処理量を低減させることは同時に、得られる濃厚血小板製剤中の白血球による汚染を低減させることが見出された。従ってこの観点からは、全血処理量を増大させてサイクル数を低減するよりは、同じサイクル数でも1サイクル当たりの全血処理量を低減させるように、循環流量を増大させる方向で第2のポンプを制御することが好ましい。こうした場合に本発明による制御手段は、1サイクル当たりに分取可能な血小板数に基づいて、所望とする製剤単位数を越えるように合計サイクル数を決定し、合計サイクルにより分取される血小板の総量が所望の製剤単位数を過剰に越えないように1サイクル当たりの全血処理量を低減させるよう、自動化された動作を行うように適合させることができる。またこのように循環流量を増大させて1サイクル当たりの全血処理量を低減させることは、特に身体が比較的小さく総血液量の少ない供血者の場合に、体外循環される血液量を減らし、貧血やめまいの発生する危険性を低減させる利点がある。

【0012】しかしながら他方において、循環流量の減少は、必ずしも白血球による汚染が増大することを意味してはいない。こうした事項は供血された全血のヘマトクリット値などによっても左右される。従って上記のような自動化動作は、ヘマトクリット値や適当な閾値に基づいて1サイクル当たりの全血処理量を自動的に減少、又は増大させるように構成することもまた可能である。

【0013】また、例えば本出願人であるHaemonetics Corporationにより市販されている商品名MultiやCCSにおいては、遠心分離器内を通過する血漿の総流量、即ちいわゆるクリティカルフローを制御して血小板と白血球の分離を促進することが行われているが、第2ポンプによる循環流量の増減は、こうしたクリティカルフローを増大又は減少させ、これによって全血処理量を可変的に制御するように行うことができる。知られているように、クリティカルフローは第2ポンプによる血漿の循環

流量を制御することで一定に保つことのできるものであり、全血を希釈すると同時に、供血者から採取される全血の流量が変動した場合にこれを補償し、遠心分離器即ちボウルを通る流れを安定化して分離が乱れるのを防止する効果がある。事実、供血者の状態に応じて、全血の供給量はドローステップの間に20〜30ml程度低下することがあり、場合によっては0になることもあるが、クリティカルフロー技術によれば、第2ポンプがこの低下分を補償するように循環流量を増大させて、クリティカルフローを一定に保つ。そして本発明によればさらに、第2ポンプは全血の処理量を増減させるために、クリティカルフロー自体の流量を増減させるように制御され得るものである。

【0014】本発明の別の側面によれば、遠心分離器の回転数を可変的に制御することによっても、第2ポンプの可変的制御と同様の効果を得ることができる。即ち遠心分離器の回転数を低減させれば、赤血球層内の赤血球の充填はより疎になり、1サイクルでの全血処理量は減少し、他方遠心分離器の回転数を増大させれば赤血球層内の赤血球の充填はより密になり、1サイクル当たりの全血処理量は増大する。この場合にも白血球による濃厚血小板製剤の汚染を低減させるためには、1サイクル当たりの全血処理量を減少させるべく遠心分離器の回転数を低減させるように制御を行うことが好ましく、またサイクル数を低減させて供血者の負担を減らすためには、回転数を増大させるように制御を行うことが好ましい。

【0015】上記の第2のポンプの可変的制御及び遠心分離器の可変的制御は、それぞれ独立して行うことも、両者を調和させて1サイクル当たりの全血処理量を最適にするように行うことも可能である。かくして本発明によれば、予め得られる全血に関する少なくとも1つの特徴、即ちヘマトクリット値や血小板数、総血液量などに応じて、パラツキを見越して適切なサイクル数を設定し、過剰な採取なしに濃厚血小板製剤を効率的に製造することができる。また逆に、所望とするサイクル数を予め選択し、これに基づいて製造すべき濃厚血小板製剤の単位数を好適に設定することもできる。これらの制御を行う手段は、マイクロコンピュータを用いて実現することができ、このマイクロコンピュータは予め適切にプログラミングされていてもよく、また場合に応じて適当なプログラムをロード可能なように構成してもよい。上述したような自動化動作は、こうした場合に最もよく適合する。

【0016】ドローステップの後には、ドウェルステップを行うことが望ましい。このステップはより詳細には、前出の日本特許第2776988号(PCT/US94/01107)に記述されており、この特許の内容はここでの参照によって本明細書に取り入れられる。ドウェルステップでは、全血を遠心分離器に収集するラインが閉じられた後に、第2のポンプによって低密度成分、即ち血漿が遠心分離

器へと実質的に一定の、全血の収集流量よりも大きい流量で短期間にわたって循環される。これによって遠心分離器内においてパフィコートが血漿で希釈され、それが遠心分離器内で占有する領域が拡げられて、パフィコート内の中間密度成分、即ち血小板と白血球の分離が改善される。即ち拡幅されたパフィコートは、より密度の高い白血球がより軽い血小板よりもパフィコートの外側層へとより完全に沈降できるようにして、白血球と血小板との間での分離を改善する。白血球と血小板との間でのこの改善された分離は、血小板が最終的に採取された場合における、白血球による汚染量を低減させる。第2のポンプの動作は、前出の光センサの如きにより、中間密度成分により占有される領域の半径が特定の値となったことを検出するのに応じて開始することができる。

【0017】ドウェルに続いて、サージステップが行われる。即ち第2のポンプはさらに、中間密度成分を遠心分離器から流出させるべく、血漿を遠心分離器へとサージ流量で供給させるよう作動可能である。サージ流量は、所定期間にわたって増大していく流量である。これによって血小板が、次いでさらに流量を高めると白血球が、遠心分離器から順次流出される。遠心分離器から流出された血液成分は光学ラインセンサーによって監視され、成分の光学密度によって、特定の成分が流出されたことが判定される。連続的な通路又はチューブが遠心分離器の出口ポートと流体的に連通しており、出口ポートから光学ラインセンサーを越えて延びている。流出されるこれらの血液成分は、こうした連続的な通路を介して遠心分離器の出口ポートと選択的に流体的に連通された、第2及び第3の容器又はバッグにそれぞれ収集される。なお連続した通路は、遠心分離器から流出された成分に随伴する気泡が成分とより完全に混合してしまうのを防止し、かくして光学ラインセンサーによる誤った光学読み取りを防止する。

【0018】処理される全血が供血者から直接に得られている場合、サージステップの後には、リターンステップが行われ、遠心分離器内に残存する血液成分、例えば赤血球と白血球が、供血者に戻される。日本特許第2575769号に記載されるように、この場合に第2のポンプを用いて血液成分を希釈し、返血効率を高めることができる。サイクルはその後所望数だけ繰り返される。

【0019】本発明の上述の、及びその他の目的、特徴及び利点は、図面に示した好ましい実施例に関する以下のより特定の説明から明らかとなろう。図中、同様の参照符号は異なる表示形態においても同じ部材を示すものである。これらの図面は必ずしも正確な縮尺率によるものではなく、本発明の原理を例示するために強調がなされている場合もある。

【0020】

【発明の実施の形態】図1及び図2を参照すると、アフエレーシス装置10は、抗凝固処理された全血をその構成



成分に分離するために、標準的なレーサム形式の遠心分離ボウル11を用いている。しかしもちろん、遠心分離器は他の形態、例えばブローモールドにより一体成形された遠心分離ボウルであってもよく、こうしたボウルの例については例えば米国特許第4,983,158号及び第4,943,273号に記載されている。遠心分離ボウル11は、回転可能なボウル12と、ロータリシール74 (図3参照) によってボウル内部と流体的に連通された固定の入口ポートPT1と出口ポートPT2からなる。遠心分離ボウル11の入口ポートPT1は、バルブV1が開いている場合には、血液フィルターF1、チューブ28及びY型コネクタ30を介して、静脈針24と流体的に連通する。全血が一旦ブールされてから供給される場合、静脈針24は全血バッグ (図示せず) と置き換えることができる。チューブ28は血液適合性を有し、これは装置10の全てのチューブについてそうである。遠心分離ボウル11の出口ポートPT2はチューブ36、バルブV2及びチューブ37によって、重量計33から懸架された血漿/空気バッグというラベルの付いた第1の容器18と選択的に連通される。血小板バッグというラベルの付された第2の容器20は、チューブ36、バルブV3及びチューブ39を介して出口ポートPT2と選択的に連通される。

【0021】抗凝固剤を格納するバッグ即ち容器16は、除菌フィルターF2、チューブ32及びY型コネクタ30を介して静脈針24と流体的に連通している。除菌フィルターF2は、抗凝固剤 (ACD) 容器16内の何らかの細菌がシステムに入るのを防止する。容器16、18及び20は好ましくは、血液適合性材料から作成されたプラスチックバッグである。蠕動ポンプP1、P2及びP3は、バルブV1、V2及びV3と相俟って、ラインセンサー14、供血者圧力モニター (DPM) M1、システム圧力モニター (SPM) M2、及び空気検出器D1、D2及びD3により発生される信号に応じて、装置10を通じての流れの方向及び持続時間を制御する。空気検出器D1、D2及びD3は、液体の存在又は不存在を検出する。圧力モニターM1及びM2は、装置10内の圧力レベルを監視する。ラインセンサー14は光学センサーであり、出口ポートPT2からラインセンサー14を通過する血液成分の存在を検出する。

【0022】初期動作においては、ポンプP1及びP3が付勢され、装置10のチューブ28を容器16からの抗凝固剤でプライミングする。抗凝固剤は除菌フィルターF2とY型コネクタ30を通り、空気検出器D1に到達する。空気検出器D1は、D1における抗凝固剤の存在を検出し、抗凝固剤のプライミング動作を終了させる。プライミング動作の間、バルブV2は開放されており、抗凝固剤によってボウル12から流出された無菌空気が、第1の容器18の上部ポートPT3に入る。

【0023】次いで静脈針24が供血者に挿入され、ドローステップが開始される。このドローステップは、血液成分を分離するために装置10が実行する4つの連続的な

ステップ、即ちドロー、ドウェル、サージ及びリターンの最初のステップである。ドロー、ドウェル及びサージステップの間におけるポンプP2のポンプ速度は、図4に例示的に示されている。ドローの間、ポンプP1及びP3を用いて、全血は供血者から約80ml/分の速度で採取され、抗凝固剤と混合される。ポンプP3は容器16からの抗凝固剤を、供血者から採取され又はブールされたバッグから供給された全血と混合する。バルブV1は開かれており、抗凝固処理された全血が、入口ポートPT1を通過してボウル12へと給送される前に、チューブ28と血液フィルターF1を通過することを可能にしている。全血はボウル12の底部へと、フィード管 (図示せず) を通じて導入される。抗凝固剤と全血の比は、通常は約1:10である。なおアフエレーシス装置10における各ポンプ、バルブ等の動作は、図示しないマイクロコンピュータの制御の下に、所望とするプロトコルに従って行われうる。

【0024】図3を参照すると、遠心分離ボウル11は固定の入口ポートPT1と固定の出口ポートPT2を有している。ロータリシール74が、固定の入口ポートPT1はボウル12の内部の下方部分と流体的に連通し、また出口ポートPT2をボウル内部の上方部分と連通して分離された画分を収集する。コア72はボウル12の内部と同心の容積を占有し、コア72の壁と外側のボウル壁70との間に、分離領域をもたらす。

【0025】ボウル12が回転されると、ボウルの底部に導入された抗凝固処理された全血は遠心力により、赤血球 (RBC)、白血球 (WBC)、血小板及び血漿に分離される。ボウル12の回転数は例えば4000~6000rpmの範囲から選択されることができ、典型的には例えば4800rpmである。血液は、成分の密度に応じて、異なる成分へと分離される。より高密度の成分、即ち赤血球60はボウル12の外側壁70へと押しやられ、他方より密度の低い血漿66は、コア72の付近に存在するようになる。パフイコート61が、血漿66と赤血球60の間に形成される。パフイコート61は、血小板64の内側層と、血小板及び白血球の遷移層68と、白血球62の外側層とから成っている。血漿66は分離領域から出口ポートに最も近い成分であり、抗凝固処理された全血が入口ポートPT1を通過してボウル12に追加されるに際して、ボウル12から出口ポートPT2を介して流出される最初の液体成分である。

【0026】図1に戻ると、流出される血漿はラインセンサー14、チューブ36、3路T型コネクタ26及びバルブV2 (開放位置) を通って、第1の容器18へと入る。第1の容器18に入る血漿は、ポンプP2により下部ポートPT4からチューブ40を介して容器18から引き出され、Y型コネクタ91及びライン41を介し、入口ポートPT1を通過してボウル12内へと循環される。循環された血漿は、ボウル12に入る抗凝固処理された全血を希釈し、血液成分のより容易な分離を可能にする。ボウル12の肩部には光学センサー21が適用されており、ボウル12の外側壁70からコア

72に向けて同心円状に漸進してくる血液成分の各層を監視している。光学センサ21は、例えばバフィコートがサージ半径（ $\approx 3.81\text{cm}$ ）と呼ばれる特定の半径に到達したことを検出可能な位置に設けることができ、この検出に応じてドローステップを終了させることができる。

【0027】本発明によれば、ドローステップにおいてボウル12により処理される全血の量は、全血のヘマトクリット値や血小板数、総血液量などの、全血に関する少なくとも1つの特徴に応じて可変とされる。この可変制御は、以下の手順により行うことができる。

【0028】(1) 総血液量の算出

これは一般に、供血者の性別、身長、体重に基づいて計算可能である。

【0029】(2) 1サイクル当たりの全血処理量の算出

全血のヘマトクリット値を用い、ポンプP2による血漿の循環流量及び／又は遠心分離器の回転数を所与として、1サイクル当たりで処理可能な全血の量を計算する。所与の循環流量としては例えば最低の循環流量を、所与の遠心分離器回転数としては例えば最大の回転数を選択することができる。しかしながら他の値、例えば20～30ml／分の範囲内の標準的な循環流量や、4800rpm程度の標準的な回転数を用いて計算を行っても構わない。

【0030】(3) サイクル数の決定

$$Q_c = Q_r + [1 - (H_d/100) \times (1 - 1/ACD)] \times Q_d$$

式中、 $Q_c$  = クリティカルフロー (ml／分)

$Q_r$  = ポンプP2による血漿の循環流量 (ml／分)

$H_d$  = 供血者のヘマトクリット (%)

$ACD$  = 抗凝固処理全血／抗凝固剤の流量比

$Q_d$  = ポンプP1による全血の収集流量 (ml／分)

である。

【0034】クリティカルフローは、例えば50～120ml／分の範囲内で無段階に可変制御することも、或いは例えば5ml／分程度のステップで増減させるように制御することもできる。また遠心分離器の回転数を可変とする場合、例えば4000～6000rpmの範囲内で無段階に、又は段階的に回転数を決定し、全血の処理量を増減させることができる。以上の制御は前述したマイクロコンピュータの制御下に行うことができ、またそれぞれについてマニュアル操作で実行することもできる。

【0035】ドローステップが完了されるとバルブV1は閉じられ、ポンプP1は停止されて、血液が供血者からそれ以上採取されないようにされ、そしてドウェルステップが開始される。ドウェルに際して、ポンプP2は血漿66を適当な速度（例えば図4では約100ml／分）で約20～30秒間、ボウル12を通じて循環させる。この流速においてバフィコート61は血漿で希釈されて拡張されるが、血小板はボウル12を出ていかない。バフィコートが希釈されることにより、より重い白血球がバフィコートの外側へと沈降することが可能となり、かくしてより軽い血小

(2)で得られた1サイクル当たりの全血処理量と、全血について予め測定された血小板数（プリカウント）を用いて、5単位又は10単位といった目標単位数を満たすのに必要なサイクル数を決定する。最低の循環流量や最大の遠心分離器回転数が上記(2)で用いられている場合には、サイクル数は端数を切り上げて整数とすることによって決定されるが、他の場合には端数を切り下げて整数サイクル数を得るように決定を行うことも可能である。

【0031】(4) 全血処理量の可変制御

(3)で得られたサイクル数を用いて、濃厚血小板製剤を効率的に得られるように全血処理量を制御する。最低の循環流量や最大の遠心分離器回転数が上記(2)で用いられている場合、これは例えば循環流量を徐々に増大させ及び／又は遠心分離器回転数を徐々に減少させ、それによって合計サイクルで得られる血小板数が目標単位数を満たし、しかもこれに近接するように、最適な循環流量及び／又は遠心分離器回転数を選択する。

【0032】循環流量によって全血処理量を制御する場合、前述したクリティカルフローを用いると、ボウル内に入る血漿の総量によって全血処理量を可変的に制御することができる。クリティカルフローは例えば以下の式により算出される。

【0033】

板層64とより重い白血球層62の間での良好な分離を得る。その結果、遷移層68は減少する。このドウェル期間はまた、ボウル12内の流れのパターンを安定化させ、細かい気泡がボウル12から出てバージされるためのより多くの時間をもたらす。

【0036】ドウェルの後、サージステップが開始される。サージにおいては、ポンプP2の速度（図4では100ml／分から始まる）は5～10ml／分の増分で増大され、約200～250ml／分の血小板サージ速度に達するまで、血漿を循環させる。この血小板サージ速度は、血小板はボウル12を出て行くことができるが赤血球又は白血球は出て行けない速度である。ボウルを出て行く血漿は血小板で曇ったようになり、この曇りがラインセンサー14によって検出される。ラインセンサー14は、ボウル12を出る血液成分を通して光を発するLEDと、成分を通過した後に光を受信する光電検出器とからなる。光電検出器により受信される光の量は、ラインを通過する液体の密度と相関される。

【0037】血小板が最初にボウル12から出始めると、ラインセンサーの出力は減少し始める。バルブV3は開か

れ、バルブV2は閉じられて、血小板は容器20に集められる。ボウル12から血小板の大部分が取り出されたならば、ボウルから出てくる液体の曇りは少なくなる。この曇りの減少はラインセンサー14によって検出される。その後バルブV3が閉じられて採取が終了するか、或いは白血球の採取が開始される。

【0038】任意選択的に、ライン35と、付加的なバルブV4と第3の容器である白血球バッグ22（図1で点線で示す）を用いて、白血球の採取を開始することができる。ラインセンサーの出力がその最小値に達した後に、液体は澄み始める。センサー出力が所定の割合だけ上昇してバルブV3が閉じられたならば、バルブV4が開かれ、ポンプP2はリンパ球サージ速度までさらに速度を増大される。これにより白血球の採取が開始される。ラインセンサーは間もなく最大値に達し、大きな粒状物がボウルから出始めるために、液体の曇りは再度増大し始める。その後赤血球がボウルから出始めた時点でバルブV4が閉じられ、採取は終了される。

【0039】血小板及び／又は白血球が採取された後、装置はリターンステップを開始する。リターンの間、ボウル12の回転は停止され、ボウル12内の残りの血液成分は、バルブV1を開き静脈針24を介して供血者へと、ポンプP1を逆回転して戻される。リターンの間に空気が遠心分離ボウルに入ることができるように、バルブV2もまた開かれる。容器18からの血漿は、ボウル12内の残りの血液成分を希釈する。即ちポンプP2はバルブV2を開いた状態で血漿をボウル12内の戻り成分と混合させ、戻される赤血球成分を血漿で希釈してリターン時間をスピードアップさせる。ボウル内の残りの血液成分が供血者に戻された場合にリターンステップは終了される。

【0040】ドロー、ドウェル、サージ及びリターンからなるこのサイクルは、前述のようにして決定された回数だけ実行される。なおドローの間、ボウル12に入る抗凝固処理された全血は、バルブV6、V5及びP2を用いて、血漿の代わりに容器90（点線で示す）からの生理的食塩水の如き溶液で希釈するように構成することもできる。

#### 【0041】

##### 【実施例】実施例1

本出願人であるHaemonetics Corporation製のアフエーシス装置である商品名ヘモネティクス・コンポーネントコレクションシステム（CCS）を改造し、遠心分離器の回転数、サイクル数、及びクリティカルフローを個別に設定可能なようにした。やはりHaemonetics Corporation製のヘモネティクス・マルチコンポーネントセット（品番995J）という商品名の使い捨て可能な回路（デ

イスポーザブル）をこの改造装置に装着し、供血者から採血を行って濃厚血小板製剤を製造した。この場合に供血者の性別、身長、体重から総血液量を計算し、遠心分離器回転速度を4800rpm、クリティカルフローを50ml／分としてヘマトクリット値から1サイクル当たりの全血処理量を求め、血小板ブリカウントから採取可能な血小板数を算出して10単位を目標としてサイクル数を決定した。次いでクリティカルフローを120ml／分までの間で5ml／分刻みで増大させ、合計サイクル数の間に採取可能な血小板数が10単位を満たし、且つ最もこれに近接する値をクリティカルフローとして選択した。なおクリティカルフローが増大すると全血処理量や採取可能な血小板数が変化するため、クリティカルフローの選択ステップにおいてはこれらについての補正も行った。クリティカルフローに伴う全血処理量の変化の例を、42％及び36％のヘマトクリット値の場合について表1に示す。

#### 【0042】

【表1】

		1サイクルの全血処理量(ml)	
ヘマトクリット値		42%	36%
クリティカル フロー (ml/分)	50	441	514
	55	438	511
	60	434	507
	65	431	503
	70	428	499
	75	425	496
	80	422	492
	85	419	488
	90	415	485
	95	412	481
	100	409	477
	105	406	473
	110	403	470
	115	399	466
	120	396	462

561名の供血者から全血を採取し、血小板を分取し、得られた製剤について実際の血小板数、白血球による汚染度及びサイクル時間を評価した。遠心分離器の回転速度は上記したように4800rpmで固定した。

#### 【0043】比較例1

クリティカルフローを61ml／分に固定した以外は実施例1と同様にして、253名の供血者から全血を採取し、血小板を分取し、得られた製剤について実際の血小板数、白血球による汚染度及びサイクル時間を評価した。なお61ml／分のクリティカルフローは、濃厚血小板の分取のためのプロトコルとして一般に推奨される60～80ml／分の範囲内の値である。以上の結果を表2に示す。

#### 【0044】

【表2】

血小板目標単位数: 10単位( $2 \times 10^{11}$ 個)

クリティカルフロー		可変(50~120ml/分)	固定(61ml/分)
供血者数		561	253
採取 血小板数	平均値( $\times 10^{11}$ )	2.48	2.49
	最大値( $\times 10^{11}$ )	3.22	3.95
	最小値( $\times 10^{11}$ )	1.65	1.63
	標準偏差	$\pm 0.26$	$\pm 0.34$
	単位未達の割合(%)	1.4	5.5
白血球 混入数	平均値	$6.86 \times 10^6$	$1.18 \times 10^7$
	最大値	$5.92 \times 10^7$	$7.45 \times 10^7$
	最小値	$1.83 \times 10^6$	$1.79 \times 10^6$
	標準偏差	$\pm 6.06 \times 10^6$	$\pm 1.19 \times 10^7$
サイクル 時間	平均値(分)	52.6	52.3
	最大値(分)	99	90
	最小値(分)	27	27
	標準偏差	$\pm 11.3$	$\pm 10.9$

実施例1により得られた製剤では製品間のバラツキが少なく、しかも単位に満たない(従って10単位の製剤として受け入れられない)製品の割合も小さく、濃厚血小板製剤が効率的に製造されている。また白血球の混入度も低くなっている。サイクル時間即ち処理時間については有意な差は見られないが、これは恐らく、比較として用いたクリティカルフローが、実施例1で用いたクリティカルフローの可変範囲の下限付近にあるためである。

## 【0045】実施例2

実施例1で用いた改造装置と、ディスプレイザブルを用い、供血者から採血を行って濃厚血小板製剤を製造した。この場合には、供血者の性別、身長、体重から総血容量を計算した後、遠心分離器回転速度を5600rpm、クリティカルフローを65ml/分としてヘマトクリット値から1サイクル当たりの全血処理量を求め、血小板ブリカウントから採取可能な血小板数を算出して10単位を目標としてサイクル数を決定した。次いで遠心分離器の回転速度を4200rpmまでの間で100rpm刻みで減少させ、合計サイクル数の間に採取可能な血小板数が10単位を満たし、且つ最もこれに近接する値を回転数として選択した。この場合も実施例1と同様に、全血処理量や採取可能血小板数の補正を行った。遠心分離器回転数に伴う全血処理量の変化の例を、42%及び36%のヘマトクリット値の場合について表3に示す。

## 【0046】

## 【表3】

		1サイクルの全血処理量(ml)	
ヘマトクリット値		42%	36%
遠心 分離器 回転数 (rpm)	4200	415	484
	4300	418	487
	4400	420	490
	4500	423	493
	4600	426	497
	4700	428	500
	4800	431	503
	4900	433	506
	5000	436	509
	5100	439	512
	5200	441	515
	5300	444	518
	5400	447	521
	5500	449	524
	5600	452	527

124名の供血者から全血を採取し、血小板を分取し、得られた製剤について実際の血小板数、白血球による汚染度及びサイクル時間を評価した。なおクリティカルフローは65ml/分で固定である。

## 【0047】比較例2

遠心分離器の回転数を4800rpmに固定した以外は実施例2と同様にして、114名の供血者から全血を採取し、血小板を分取し、得られた製剤について実際の血小板数、白血球による汚染度及びサイクル時間を評価した。以上の結果を表4に示す。

## 【0048】

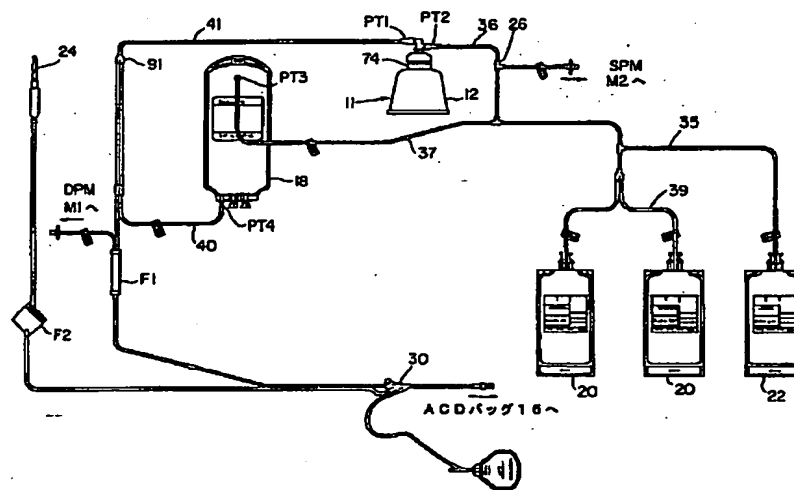
## 【表4】

遠心分離器回転数		可変(3600~4200rpm)	固定(4800rpm)
供血者数		124	114
採取 血小板数	平均値( $\times 10^{11}$ )	2.43	2.59
	最大値( $\times 10^{11}$ )	2.94	3.80
	最小値( $\times 10^{11}$ )	1.87	1.68
	標準偏差	$\pm 0.20$	$\pm 0.37$
	単位未満の割合(%)	2.4	4.4
白血球 混入数	平均値	$1.20 \times 10^7$	$1.08 \times 10^7$
	最大値	$2.70 \times 10^7$	$4.39 \times 10^7$
	最小値	$5.56 \times 10^6$	$5.00 \times 10^6$
	標準偏差	$\pm 6.72 \times 10^6$	$\pm 7.20 \times 10^6$
サイクル 時間	平均値(分)	51.3	54.0
	最大値(分)	81	91
	最小値(分)	28	36
	標準偏差	$\pm 9.6$	$\pm 10.7$

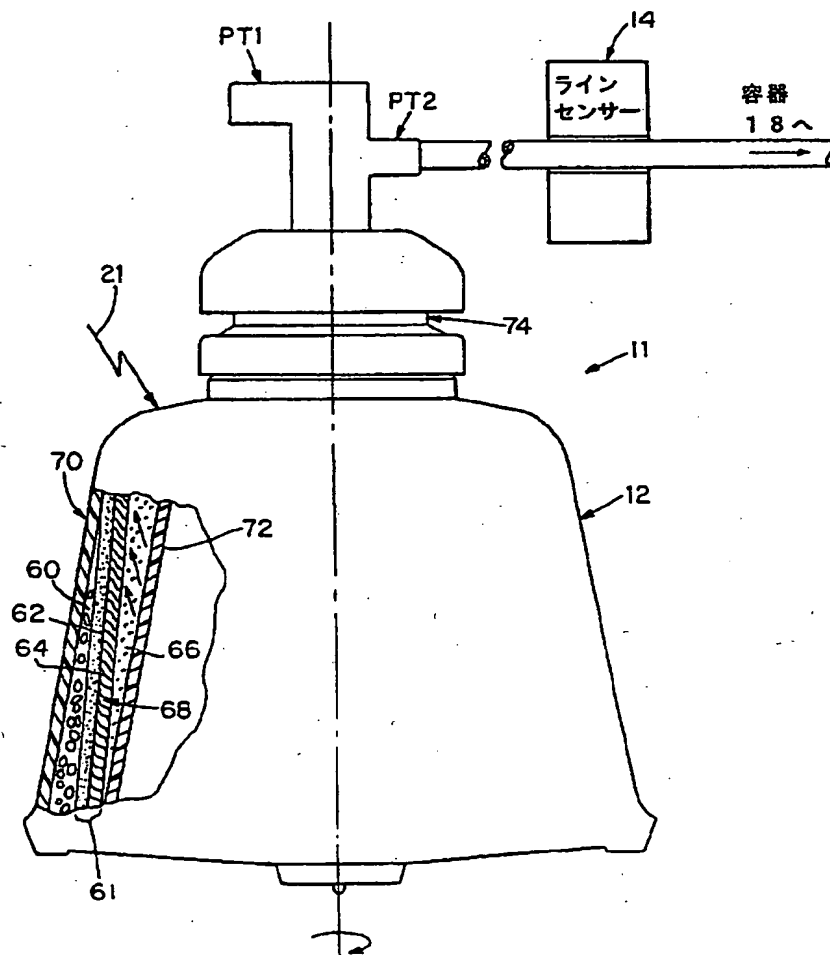
【図4】本発明の図1及び図2の3ポンプ装置についての血液分離プロセスの異なる段階における、ml/分での循環ポンプ速度を示すグラフである。

[illegible]

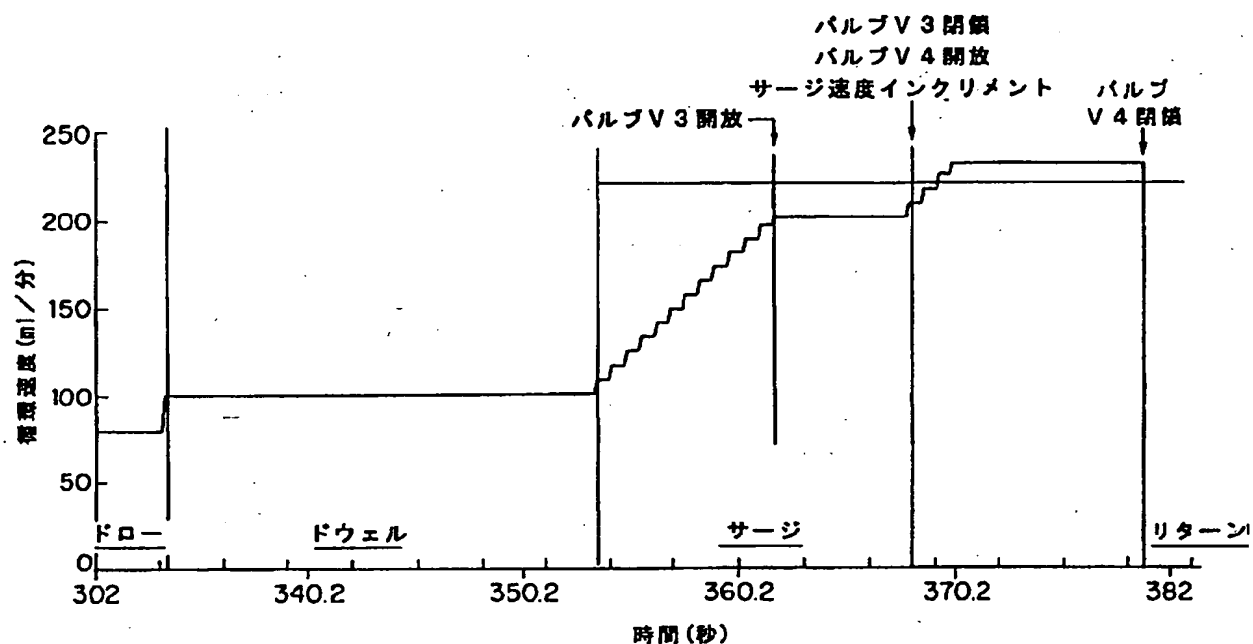
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(71)出願人 594202615

400 Wood Road, Braintree,  
Massachusetts  
02184, United States of  
America

Fターム(参考) 4C077 AA12 AA13 BB04 DD13 JJ03  
JJ08 JJ09 JJ16 JJ18 JJ19  
KK25 KK30 NN02  
4C087 AA01 AA02 AA10 BB34 CA21  
DA03 DA04 DA15 DA17 DA18  
DA21 ZA51  
4D057 AA03 AB03 AC01 AC05 AD01  
AE02 AF03 CB01 CB04 CB08